



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

*Utilidad del ultrasonido de alta resolución en la identificación y  
caracterización del carcinoma diferenciado de tiroides.*

**T E S I S D E P O S G R A D O**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN

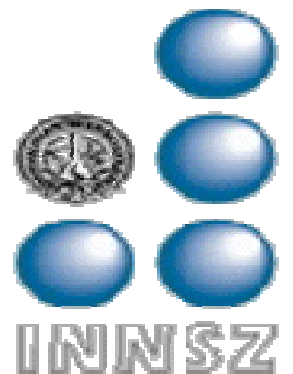
**E N D O C R I N O L O G Í A**

*PRESENTA*

**Dra. Keny Sofia Joya Peñate.**

**TUTOR: Dr. Bernardo Pérez Enríquez.**

MEXICO, D.F., AGOSTO DEL 2008





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**  
Sub-director de Enseñanza

---

**Dr. Juan A Rull Rodrigo**  
Profesor Titular del Curso de Posgrado en Endocrinología

---

**Dr. Bernardo Pérez Enríquez**  
Asesor de Tesis  
Coordinador de la Clínica de Tiroides  
Medico adscrito del Departamento de Endocrinología y Metabolismo

---

**Dr. Francisco J. Gómez Pérez**  
Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo

| <b>ÍNDICE</b>                                       | <b>PÁGINA</b> |
|---|---------------|
| <b>INTRODUCCIÓN</b>                                 | <b>5</b>      |
| EVALUACIÓN SISTEMÁTICA DEL NÓDULO TIROIDEO          | 6             |
| HALLAZGOS ULTRASONOGRÁFICOS SUGERENTE DE MALIGNIDAD | 9             |
| <b>JUSTIFICACIÓN</b>                                | <b>12</b>     |
| <b>OBJETIVOS</b>                                    | <b>13</b>     |
| <b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y MÉTODOS</b>             | <b>14</b>     |
| Métodos   | 15            |
| Análisis estadístico                                | 15            |
| <b>RESULTADOS</b>                                   | <b>16</b>     |
| <b>DISCUSIÓN</b>                                    | <b>23</b>     |
| <b>CONCLUSIONES</b>                                 | <b>26</b>     |
| <b>ANEXOS</b>                                       | <b>28</b>     |
| <b>REFERENCIAS</b>                                  | <b>30</b>     |

---

## Introducción

Un nódulo tiroideo es una lesión localizada de la glándula tiroides, distinta al resto del parénquima tiroideo y que puede ser identificado por palpación o bien mediante estudios de imagen como el ultrasonido, la tomografía computada o bien mediante estudios gammagráficos.

Los nódulos tiroideos son más frecuentes en mujeres que en hombres. En el estudio poblacional de Framingham Massachusetts, los nódulos clínicamente aparentes se identificaron en el 6.4% de las mujeres y el 1.5% de los hombres. El seguimiento prospectivo demostró la presencia de nuevos nódulos en el 1.3% a los 15 años, siendo su incidencia anual de 100 casos por 100,000 personas/año. Sobre esta base y considerando una incidencia de 0.1% por año, se estima que cada año se identificarán alrededor de 300,000 nuevos nódulos en los Estados Unidos. Sin embargo, solo 1 de cada 20 nódulos identificados clínicamente se debe a un cáncer de tiroides, lo que corresponde a una prevalencia de 2 a 4 casos por 100 000 personas/año (1). Además, debe recordarse que el cáncer de tiroides constituye solo en 1% de todos los cánceres y el 0.5% de todas las muertes por cáncer.

El espectro clínico con el que se presenta el nódulo tiroideo va desde aquel identificado incidentalmente, así como las lesiones que no condicionan síntomas y que son detectadas en la evaluación clínica del paciente, hasta lesiones de mayor tamaño que forman parte de bocios nodulares y que pueden asociarse con síntomas compresivos. En todos los casos es importante evaluar el riesgo de que se originen de una neoplasia maligna. Las causas más frecuentes son: los nódulos coloides, los quistes y las tiroiditis que se encuentran en el 80% de los casos, las neoplasias foliculares benignas que ocurren en el 10% al 15% de los pacientes y por último el carcinoma tiroideo que se identifica en el 5% de los enfermos (2).

En contraste con lo anterior, el nódulo tiroideo se puede detectar incidentalmente en el 19% al 67% de individuos evaluados mediante ultrasonido de alta resolución, siendo más frecuentes en mujeres e individuos de edad

avanzada; y en autopsias el hallazgo de nódulos tiroideos varia entre un 30-60%, (3,4). En este contexto, la prevalencia del nódulo tiroideo no solo tiene relación con la edad y el género, sino también con la historia de exposición a radiación, la coexistencia de deficiencia de yodo en la región donde vive el individuo e incluso el grupo étnico al que pertenece. En estos casos al igual que en aquellos detectados por palpación, es necesario precisar cuál o cuáles de los nódulos se deben a la presencia de un cáncer de tiroides, el cual se demuestra en alrededor del 5% de los casos, como se mencionó previamente (1,5).

Debido a la alta prevalencia de la enfermedad nodular tiroidea, es esencial desarrollar una estrategia de evaluación sistematizada que sea costo-efectiva para su diagnóstico y tratamiento y así evitar la realización de cirugías potencialmente riesgosas e innecesarias.

### **Evaluación sistemática del nódulo tiroideo**

La mayoría de los nódulos tiroideos no causan sintomatología en los pacientes. Sin embargo, la ausencia de síntomas no excluye la posibilidad de que el nódulo se deba a una neoplasia maligna.

Existen diversos factores de riesgo significativo o de alta probabilidad que permiten sospechar que un nódulo tiene una mayor posibilidad de originarse a partir de un cáncer tiroideo. Aquellos que sugieren éste son: la historia familiar de carcinoma papilar y de neoplasia endocrina múltiple 2 (NEM 2), la presencia de parálisis de una cuerda vocal, la coexistencia de linfadenopatía y la identificación de metástasis. Así mismo, la fijeza del nódulo a estructuras adyacentes, su crecimiento rápido y la consistencia dura del nódulo representan características intrínsecas a la lesión que se deben con frecuencia a la presencia de un cáncer de tiroides.

Existen también factores de riesgo intermedio que se deben considerar: la edad, en especial si el nódulo se identifica en individuos menores de 20 años o mayores de 70 años, la presencia de disfonía, disfagia y disnea, el género masculino y la historia de radiación en el cuello.

Todos los factores de riesgo mencionados permiten sugerir que el nódulo tiroideo debe evaluarse en forma completa y sistematizada, ya que cuando coexisten dos factores de alta probabilidad, el riesgo de cáncer es cercano al 100% (5).

En esta primera etapa de evaluación clínica deberán investigarse la presencia de síntomas de disfunción tiroidea y en aquellos con sospecha de ella se deberán realizar pruebas de función tiroidea y en los casos con historia familiar de carcinoma medular o de NEM 2 se cuantificará la concentración sanguínea de calcitonina.

La biopsia por aspiración representa el método clínico de mayor precisión diagnóstica del nódulo tiroideo, ya que habitualmente permite distinguir la naturaleza benigna y maligna de la lesión, excepto en las denominadas tumores foliculares, permitiendo identificar a los pacientes que deberán ser tratados quirúrgicamente, así como identificar los patrones histológicos de mayor agresividad para planear el tratamiento subsecuente (6). Se considera que una biopsia por aspiración es adecuada cuando existen 6 a 8 conglomerados de más de 10 células en dos laminillas.

En este contexto, la experiencia desarrollada en la Clínica de Tiroides del INCNMSZ durante los últimos 25 años ha permitido establecer que la biopsia por aspiración es un método de gran utilidad en la evaluación del nódulo tiroideo, lográndose alcanzar una sensibilidad del 90%, una especificidad del 99.8%, un valor predictivo positivo del 98% y un valor predictivo negativo del 99%(6).

Como se muestra en el cuadro 1, los hallazgos citológicos de lesiones benignas incluyen: nódulos coloides, bocio, tiroiditis y nódulos quísticos.

Los hallazgos citológicos de lesiones malignas incluyen: carcinoma papilar, (con todas sus variantes histológicas), carcinoma medular, carcinoma anaplásico y cánceres metastáticos a la tiroides.

Las denominadas lesiones indeterminadas incluyen tumores foliculares con o sin cambios oxifílicos (células de Hürthle), en los cuales no se puede precisar cuáles provienen de un adenoma o de un carcinoma.

| Benignas                    | Malignas                      |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Nódulo coloide              | Carcinoma papilar o folicular |
| Tiroiditis de Hashimoto     | Carcinoma anaplásico          |
| Quiste simple o hemorrágico | Carcinoma medular             |
| Adenoma folicular           | Linfoma tiroideo              |
| Tiroiditis subaguda         | Carcinoma metastático         |

**Cuadro 1. Causas más frecuentes de nódulos tiroideos**

El análisis de 10 series que incluyen 24329 biopsias por aspiración permite concluir que alrededor del 70% de los nódulos corresponden a lesiones benignas, el 10% a lesiones sospechosas o indeterminadas, el 5% a neoplasias malignas y el 15% fueron inadecuadas o insuficientes para el diagnóstico citológico (7).

En la actualidad existen avances significativos para el diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos. La introducción de pruebas ultrasensibles de TSH, el uso de biopsia por aspiración y la mayor disponibilidad de ultrasonido de alta resolución han facilitado y mejorado la evaluación clínica y el tratamiento de los nódulos tiroideos.

El ultrasonido de tiroides es un método de imagen no invasivo y eficaz que permite evaluar las características ecográficas del nódulo y del tejido tiroideo, así como hace posible la identificación de nódulos que al examen físico no son fácilmente detectables o que por otras técnicas, como gammagrama tiroideo, no pueden ser descubiertos (8).

Las características ultrasonográficas de un nódulo que sugieren la presencia de una neoplasia tiroidea son: la hipoecogenicidad, los márgenes irregulares, la ausencia de halo hipoecoico alrededor del nódulo, la presencia de microcalcificaciones, el flujo sanguíneo intranodular y una relación de diámetros anteroposterior/lateral mayor de 1. La linfadenopatía asociada con la invasión local o adyacente de las estructuras vecinas, también son altamente específicas.

Estos hallazgos ultrasonográficos son de utilidad cuando se decide realizar una biopsia por aspiración en un nódulo identificado incidentalmente o en aquellos casos que tienen un bocio multinodular, eligiéndose el nódulo más sospechoso (9,10-17).

## **Hallazgos ultrasonográficos sugerentes de malignidad**

### **Ecogenicidad**

Cuando un nódulo es marcadamente hipoecoico, con una apariencia más oscura comparada con los músculos del cuello, la especificidad en la detección de neoplasia maligna se incrementa hasta en un 94%. (18,19).

### **Contornos, bordes y forma**

El halo o anillo hipoecoico alrededor de un nódulo tiroideo se origina ya sea por una pseudo cápsula o tejido conectivo fibroso, compresión del parénquima tiroideo o un infiltrado inflamatorio crónico. Un nódulo tiroideo debe considerarse sospechoso cuando más del 50% de su borde no está claramente demarcado. Los bordes pueden ser clasificados como irregulares, lisos o regulares o con invasión al tejido adyacente. La especificidad de los bordes del nódulo varía entre el 15% - 59% de los nódulos benignos, ya que estos pueden tener bordes poco definidos con macro o microlobulaciones.

### **Calcificaciones**

Las calcificaciones tiroideas ocurren tanto en enfermedad benigna como maligna. Diversos estudios histopatológicos han revelado que las áreas hiperecoicas con sombra acústica representan, la mayoría de veces, depósitos de calcificaciones amorfas y densas. Sin embargo, las partículas pequeñas sin sombra acústica son las que habitualmente se denominan microcalcificaciones. Algunas veces, dependiendo su cantidad, pueden confundirse con bandas fibrosas y con coloide denso (20).

Se sugiere que las microcalcificaciones corresponden a cuerpos de psamoma que miden entre 10 y 100 micras, que están formados por depósitos cristalinos calcificados y laminares. Tienen una especificidad de 85.8% - 95% y un valor predictivo positivo de 41.8%-94.2%, para la identificación de un carcinoma tiroideo (17).

Otro tipo de calcificaciones son las distróficas, que tienen forma larga e irregular y son secundarias a necrosis tisular. Pueden aparecer también como espículas, calcificaciones periféricas, fragmentos planos o como depósitos granulares dentro de septos fibrosos del bocio multinodular. Sin embargo, cuando se encuentran en un nódulo solitario pueden asociarse con neoplasia maligna hasta en el 75% de los casos.

### **Invasión local**

La extensión extracapsular del cáncer tiroideo se ha demostrado hasta en un 36% de los casos, al realizarse una evaluación histológica minuciosa. Los síntomas clínicos que nos deben de orientar hacia su existencia son: disnea, disfagia, voz ronca y estridor laríngeo, los cuales se deben a invasión de la traquea o laringe, esófago y nervio laríngeo recurrente respectivamente. En consecuencia, la invasión directa del tumor al tejido adyacente es un signo altamente específico de una neoplasia tiroidea maligna.

La invasión local agresiva es común en los cánceres anaplásicos, linfoma y sarcoma. En el ultrasonido la invasión tumoral al tejido adyacente es sugerente de extensión del tumor más allá del contorno de la glándula, hacia las estructuras adyacentes (21-23).

### **Vascularidad o flujo**

El patrón más común de vascularidad en una neoplasia tiroidea es la hipervascularidad interna, que se define como el flujo en la parte central del tumor y que es mayor al que se observa en el parénquima tiroideo vecino. Esto ocurre en el 69% al 74% de todas las neoplasias tiroideas malignas (24).

## **Ganglios linfáticos**

Las metástasis a ganglios linfáticos regionales ocurren hasta en un 90% de los casos cuando se realiza una investigación histopatológica meticulosa. Son mas frecuentes en el carcinoma papilar y ocurren hasta en un 40% de los adultos y 90% de los niños con este tipo de cáncer. La evaluación ultrasonográfica debe incluir el rastreo de los compartimientos ganglionares centrales y laterales del cuello. En cada ganglio linfático sospechoso se deben medir los diámetros largo y ancho, precisar si la forma es redonda, la presencia del hilio graso, la ecogenicidad interna, si existen cambios quísticos, microcalcificaciones, si hay vascularidad periférica en lugar de central o bien si el ganglio comprime las estructuras vasculares adyacentes (25,26).

Ninguna de estas características ultrasonográficas es altamente especifica por si solas. Por lo anterior, es conveniente considerar aquellas que en conjunto brinden una mayor especificidad. Se ha establecido que cuando coexisten al menos dos a tres de ellas, la especificad, la sensibilidad y el valor predictivo para la identificación de una neoplasia maligna están alrededor del 85-95%.

## **Justificación**

La alta prevalencia de nódulos tiroideos en la población general, requiere el desarrollo de un proceso de evaluación sistemática, que permita identificar las lesiones que se originan de una neoplasia maligna, con el fin de evitar acciones terapéuticas innecesarias. Para este fin, el ultrasonido de tiroides representa un método diagnóstico no invasivo, que junto con la biopsia por aspiración (BAAF) permiten tener una evaluación integral de la naturaleza del nódulo. Por lo anterior, es importante establecer las características ecográficas de los nódulos tiroideos, que permitan identificar las lesiones, que por estudio histopatológico correspondieron a neoplasias malignas.

## **Hipótesis verdadera**

Las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos permiten identificar a la mayoría de las neoplasias malignas diferenciadas de tiroides.

## **Hipótesis nula**

Las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos no permiten identificar a la mayoría de las neoplasias malignas diferenciadas de tiroides.

## **Objetivo General.**

Establecer la correlación que existe entre los hallazgos ultrasonográficos de los nódulos tiroideos, con los resultados histopatológicos de la lesión, precisando los signos ecográficos que permitan distinguir las neoplasias malignas diferenciadas de tiroides de los nódulos de naturaleza benigna; que fueron tratados en la Clínica de Tiroides del INCMNSZ durante un periodo de 5 años; con el fin de precisar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de cada signo ultrasonográfico con la naturaleza maligna de la neoplasia tiroidea.

## **Objetivos específicos.**

1. Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo según el tipo de ecogenicidad de los nódulos y su asociación a neoplasias diferenciadas de tiroides.
2. Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo de las microcalcificaciones en los nódulos y su asociación a neoplasias diferenciadas de tiroides.
3. Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo de los márgenes y bordes de los nódulos y su asociación a neoplasias diferenciadas de tiroides.
4. Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo de la invasión local de los nódulos y su asociación a neoplasias diferenciadas de tiroides.
5. Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo de la distribución de la vascularidad o flujo en los nódulos y su asociación a neoplasias diferenciadas de tiroides.

## **Metodología.**

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, transversal, de prueba diagnóstica. Se revisaron las características ultrasonográficas, biopsias por aspiración y reportes histopatológicos de todas las cirugías de tiroides en el periodo comprendido de enero del 2003 a diciembre del 2007

### **Criterios de inclusión**

Hombres y mujeres  $\geq 18$  años, con expediente clínico y radiológico en el INCMNSZ, que hayan sido intervenidos quirúrgicamente de tiroides, por cualquier indicación, durante el periodo del estudio.

Pacientes cuyo ultrasonido de tiroides haya sido realizado en el Departamento de Radiología del INCMNSZ.

Pacientes cuyo resultado histopatológico y de biopsia por aspiración hayan sido establecidos por el Departamento de Patología del INCMNSZ.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que no cuenten con número de registro en el INCMNSZ durante el periodo de estudio.

Pacientes que no hayan tenido evaluación por ultrasonido previo a la cirugía de tiroides.

Pacientes que se les haya realizado cirugía de tiroides previa, fuera del INCMNSZ.

Pacientes cuyo diagnóstico histopatológico y de BAAF no hayan sido realizados por el Departamento de Patología en el INCMNSZ.

## **Métodos**

La evaluación del ultrasonido fue realizada por un observador (Endocrinólogo especialista en enfermedades de la tiroides), cegado al resultado del estudio histopatológico y de BAAF, obteniéndose las características ecográficas pertinentes del ultrasonido de tiroides y recopilándolos en una hoja de datos para tal objetivo (ver anexo).

Se obtuvieron los resultados de las BAAF's y de los estudios histopatológicos definitivos, de los libros de reporte del Departamento de Patología del INCMNSZ, del periodo comprendido entre los años 2003 al 2007.

### **Análisis estadístico**

Se calcularon las medias y desviaciones estándar para variables continuas, así como frecuencias, razones de momios (OR) e intervalos de confianza (IC) de las variables categóricas.

Se determinaron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las variables categóricas evaluadas y posteriormente se realizó un análisis de regresión logística para el ajuste de las variables confusoras con desenlaces dicotómicos.

Así mismo, se realizaron las pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher como pruebas no paramétricas, para analizar las tablas de contingencia de 2 x 2 de las variables categóricas evaluadas.

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 10.0.

## **Resultados:**

La población estuvo constituida por 147 casos, con edad promedio de  $42.8 \pm 14.89$  años (media  $\pm$  DE), con un rango de edad de 18 años a 77 años. Del total de casos 129 fueron mujeres, lo que correspondió a el 87.8%. En 92 casos se encontraron nódulos múltiples (62.6%), de los cuales se tomaron las características ecográficas del nódulo sospechoso, y en 55 un solo nódulo (37.4%).

## **Resultados histopatológicos y de BAAF**

El estándar de referencia para el análisis ultrasonográfico de los nódulos tiroideos fue el estudio histopatológico definitivo obtenido después de la intervención quirúrgica.

De los 147 casos evaluados, 81 correspondieron a carcinomas papilares, de los cuales 67 fueron de la variedad clásica y de ellos 6 se identificaron como microcarcinomas, otros 13 fueron de la variante folicular y 1 de la variante de células altas del carcinoma papilar. Doce casos tuvieron carcinoma folicular. Finalmente, 54 casos se debieron a lesiones tiroideas benignas (bocio coloide 38, adenoma folicular 11 y adenoma oxifílico 5).

En 65 casos se realizó BAAF antes de la cirugía identificándose la presencia de carcinoma papilar en 26, de bocio coloide en 15 y de tumor folicular en 9. En 15 casos la muestra obtenida fue insuficiente para establecer un diagnóstico citológico definitivo.

## **Características ultrasonográficas de los nódulos**

### **Ecogenicidad nodular**

Desde el punto de vista ultrasonográfico los nódulos tuvieron diferentes tipos de ecogenicidad como se muestra en la tabla 1. El 72.1% fueron hipoeoicos, el 8.2% isoecoicos, el 15% fueron mixtos y el 5.4% quísticos.

| Ecogenicidad del nódulo | Todos los casos |
|-------------------------|-----------------|
| Hipoecoico              | 106/147 (72.1%) |
| Isoecoico               | 12/147 (8.2%)   |
| Mixtos                  | 22/147 (15%)    |
| Quísticos               | 8/147 (5.4%)    |

**Tabla 1. Tipos de ecogenicidad**

Comparativamente, en el cáncer papilar se observó que 77.7% de los nódulos fueron hipoecoicos, mientras que en el carcinoma folicular la hipoecogenicidad nodular ocurrió en el 66.6% y en el 64.9% de los nódulos benignos.

Los nódulos isoecoicos fueron más frecuentes en el carcinoma folicular que en el papilar y los nódulos benignos (16.7% vs 6.2% y 9.2% respectivamente), como se muestra en la tabla 2.

Los nódulos mixtos tuvieron una frecuencia similar entre las neoplasias diferenciadas de tiroides (13.6% y 16.7%) y los nódulos benignos (16.7%).

| Ecogenicidad | Total de casos  | Cáncer papilar | Cáncer folicular | Benignos      |
|--------------|-----------------|----------------|------------------|---------------|
| Hipoecoicos  | 106/147 (72.1%) | 63/81 (77.7%)  | 8/12 (66.6%)     | 35/54 (64.9%) |
| Isoecoicos   | 12/147 (8.2%)   | 5/81 (6.2%)    | 2/12 (16.7%)     | 5/54 (9.2%)   |
| Mixtos       | 22/147 (15%)    | 11/81 (13.6%)  | 2/12 (16.7%)     | 9/54 (16.7%)  |
| Quísticos    | 7/147 (5.4%)    | 2/81 (2.5%)    |                  | 5/54 (9.2%)   |

**Tabla 2. Tipo y frecuencia de ecogenicidad de acuerdo con el diagnóstico definitivo del nódulo tiroideo**

Sobre esta base, la sensibilidad, la especificidad, y los VPP y VPN de la identificación de hipoecogenicidad en el cáncer diferenciado de tiroides fueron de 76%, 35%, 67% y 46% respectivamente. La prueba de  $\chi^2$  para la presencia de hipoecogenicidad en el cáncer diferenciado papilar y folicular mostró un valor de  $p < 0.05$ .

### **Presencia de microcalcificaciones**

La evaluación adicional de las características ultrasonográficas de los nódulos mostró que las microcalcificaciones intranodulares existieron en 94 de los 147 casos (63.9%). Las tres cuartas partes de los casos correspondieron a los carcinomas papilares (70 de los 94)

Se observó que el 86.4% de los carcinomas papilares tenían microcalcificaciones, mientras que el 66.6% de los carcinomas foliculares las presentaron. En este contexto, las lesiones benignas no tuvieron microcalcificaciones en el 70.4% de los casos, como se muestra en la tabla 3.

| Microcalcificaciones | Total de casos        | Cáncer papilar       | Cáncer folicular    | Benignos             |
|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Presentes</b>     | 94/147 <b>(63.9%)</b> | 70/81 <b>(86.4%)</b> | 8/12 <b>(66.6%)</b> | 16/54 <b>(29.6%)</b> |
| <b>Ausentes</b>      | 53/147 <b>(36.1%)</b> | 11/81 <b>(13.6%)</b> | 4/12 <b>(33.3%)</b> | 38/54 <b>(70.4%)</b> |

**Tabla 3. Frecuencia de microcalcificaciones de acuerdo con el diagnóstico definitivo**

Sobre esta base, la sensibilidad, la especificidad, y los VPP y VPN de la identificación de microcalcificaciones intranodulares en el cáncer diferenciado de tiroides fueron de 84%, 70%, 83% y 72% respectivamente. La prueba de  $\chi^2$  para la presencia de microcalcificaciones en el cáncer diferenciado papilar y folicular mostró un valor de  $p < 0.001$ .

### **Contorno nodular e invasión a tejidos adyacentes**

Con respecto al contorno de los nódulos, se observó que 117 (79.6%) tuvieron bordes irregulares, 8 (5.4%) mostraron invasión al tejido adyacente y 22 (15%) tuvieron bordes lisos y regulares.

En cuanto al carcinoma papilar se observaron contornos irregulares en el 87.6%, en el carcinoma folicular en el 83.3% y en los nódulos de naturaleza benigna en un 70.4%. La invasión al tejido circundante fue más frecuente en el carcinoma papilar que en los nódulos benignos (7.4% vs 3.7%). Por su parte, el contorno liso y regular fue más frecuente en los nódulos benignos (25.9%) que en el carcinoma papilar y folicular (4.9% y 16.6% respectivamente), como se muestra en la tabla 4.

| Bordes                 | Total de casos         | Cáncer papilar       | Cáncer folicular     | Benignos             |
|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Irregulares</b>     | 117/147 <b>(79.6%)</b> | 71/81 <b>(87.6%)</b> | 10/12 <b>(83.3%)</b> | 38/54 <b>(70.4%)</b> |
| <b>Lisos-regulares</b> | 22/147 <b>(15%)</b>    | 4/81 <b>(4.9%)</b>   | 2/12 <b>(16.6%)</b>  | 14/54 <b>(25.9%)</b> |
| <b>Invasión</b>        | 8/147 <b>(5.4%)</b>    | 6/81 <b>(7.4%)</b>   |                      | 2/54 <b>(3.7%)</b>   |

**Tabla 4. Tipo y frecuencia de bordes de acuerdo con el diagnóstico definitivo**

Sobre esta base, la sensibilidad, la especificidad, y los VPP y VPN de la identificación de bordes irregulares e invasión al tejido circundante en el cáncer diferenciado de tiroides fueron de 94%, 26%, 69% y 70% respectivamente. La prueba de  $\chi^2$  para la presencia de bordes irregulares e invasión al tejido circundante en el cáncer diferenciado papilar y folicular mostró un valor de  $p < 0.001$ .

#### **Flujo o vascularidad nodular**

En lo que concierne al flujo de los nódulos, en 54 (36.7%) fue periférico, en 53 (36.1%) intranodular y en 40 (27.2%) de tipo mixto (periférico e intranodular).

En el cáncer papilar el flujo intranodular fue más frecuente (40.7%) que el periférico y el mixto (30.8% y 28.4% respectivamente). Mientras que en el cáncer folicular y en los nódulos de naturaleza benigna el flujo periférico ocurrió con mayor frecuencia (58.3% y 40.7% respectivamente) Además, el carcinoma

folicular tuvo flujo intranodular en el 25% de los casos y mixto en el 16.6%, como se muestra en la tabla 5

| Flujo               | Total de casos        | Cáncer papilar       | Cáncer folicular    | Benignos             |
|---------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Periférico</b>   | 54/147 <b>(36.7%)</b> | 25/81 <b>(30.8%)</b> | 7/12 <b>(58.3%)</b> | 22/54 <b>(40.7%)</b> |
| <b>Intranodular</b> | 53/147 <b>(36.1%)</b> | 33/81 <b>(40.7%)</b> | 3/12 <b>(25%)</b>   | 17/54 <b>(31.5%)</b> |
| <b>Mixto</b>        | 40/147 <b>(27.2%)</b> | 23/81 <b>(28.4%)</b> | 2/12 <b>(16.6%)</b> | 15/54 <b>(27.8%)</b> |

**Tabla 5. Tipo y frecuencia de flujo de acuerdo con el diagnóstico definitivo**

Sobre esta base, la sensibilidad, la especificidad, y los VPP y VPN de la identificación de flujo intranodular y mixto en el cáncer diferenciado de tiroides fueron de 66%, 41%, 66% y 41% respectivamente. La prueba de  $\chi^2$  para la presencia de flujo intranodular y mixto en el cáncer diferenciado papilar y folicular mostró un valor de  $p = NS$ .

### **Características ultrasonográficas de los ganglios linfáticos en cuello**

En 55 casos se identificaron ganglios linfáticos en el estudio ultrasonográfico. Entre las variables que están asociadas con la presencia de metástasis ganglionares se identificaron:

El flujo periférico y mixto en 33 (60%)

El aumento de la ecogenicidad interna en 23 (42.6%)

La existencia de microcalcificaciones dentro del ganglio en 12 (21.8%)

La presencia de zonas quísticas internas en 5 (9.1%)

La compresión vascular por el ganglio en 4 (7.3%)

Por otra parte, al realizar combinaciones de las variables que mostraron mayor significancia estadística para la detección de carcinoma diferenciado de tiroides, se encontró que datos de hipoecogenicidad junto con microcalcificaciones en el nódulo tuvieron un valor predictivo positivo del 90% y

al combinar la hipoecogenicidad junto a los bordes irregulares e invasión a tejidos circundantes se observó un valor predictivo positivo del 73.3%, como se muestra en la tabla 6

|                      | Hipoecogenicidad y microcalcificaciones | Hipoecogenicidad y bordes irregulares e invasión |
|----------------------|---|--|
| <b>Casos</b>         | 64/72                                   | 66/90  |
| <b>Sensibilidad</b>  | <b>68.8%</b>                            | <b>71.0%</b>                                     |
| <b>Especificidad</b> | <b>85.2%</b>                            | <b>55.6%</b>                                     |
| <b>VPP</b>           | <b>90.0%</b>                            | <b>73.3%</b>                                     |

**Tabla 6. Valor predictivo de la asociación de características ecográficas**

### **Análisis de regresión logística**

El análisis de regresión logística para las características ultrasonográficas, con una asociación significativa, en los nódulos con cáncer diferenciado de tiroides, demostró una relación de momios (OR) de 12.34 para las microcalcificaciones, 3.71 para los bordes irregulares e invasión a tejidos circunvecinos de 1.75 para la hipoecogenicidad. Concluyéndose que las microcalcificaciones y los bordes irregulares e invasión, ajustadas para confusores, representan un mejor predictor como factor de riesgo independiente, de la presencia de cáncer diferenciado en los nódulos tiroideos ( $p < 0.0001$  y  $0.007$  respectivamente), como se muestra en la tabla 7.

|                                      | OR           | IC, 95%    | p      |
|--------------------------------------|--------------|------------|--------|
| <b>Hipoecogenicidad</b>              | <b>1.752</b> | 0.84-3.65  | 0.135  |
| <b>Microcalcificaciones</b>          | <b>12.34</b> | 5.52-27.59 | 0.0001 |
| <b>Bordes irregulares e invasión</b> | <b>3.71</b>  | 1.44-9.58  | 0.007  |

**Tabla 7. Análisis de regresión logística para factores de riesgo independientes de malignidad en la evaluación por ultrasonido**

El análisis de regresión logísticas para las características ultrasonográficas con una asociación significativa en los nódulos con cáncer diferenciado de tiroides, demostró una relación de momios (OR) de 12.69 para la asociación de hipoecogenicidad y microcalcificaciones y de 3.056 para la asociación de hipoecogenicidad y bordes irregulares e invasión a tejidos circunvecinos. Concluyéndose que la coexistencia de hipoecogenicidad con microcalcificaciones o con los bordes irregulares e invasión, ajustadas para confusores, representan una mejor asociación de factores de riesgo, de la presencia de cáncer diferenciado en los nódulos tiroideos ( $p < 0.0001$  y  $0.002$  respectivamente), como se muestra en la tabla 8.

|   | OR           | IC, 95%      | p      |
|---|--------------|--------------|--------|
| <b>Hipoecogenicidad y microcalcificaciones</b>          | <b>12.69</b> | 5.31 – 30.27 | 0.0001 |
| <b>Hipoecogenicidad y bordes irregulares e invasión</b> | <b>3.056</b> | 1.51 – 6.14  | 0.002  |

**Tabla 8. Análisis de regresión logística para factores de riesgo conjuntando hipoecogenicidad con microcalcificaciones o con bordes irregulares e invasión a tejidos circunvecinos**

## Discusión

Debido al uso cada vez mas frecuente del ultrasonido en la evaluación de la glándula tiroides, se han comenzado a identificar con mayor frecuencia nódulos tiroideos incidentales no detectados durante el examen físico (27). En consecuencia, resulta de gran importancia el poder establecer los posibles factores de riesgo sugerentes de una neoplasia maligna tiroidea, considerando sus características ultrasonográficas, con el fin de decidir en cuál o cuáles nódulos se deberá realizar una BAAF.

Diversos grupos de investigadores han evaluado las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos como predictores de malignidad. En el cuadro 2 se muestran las diversas características ultrasonográficas asociadas con la presencia de una neoplasia maligna tiroidea en 11 estudios, considerando la sensibilidad y la especificidad de de cada una de ellas.

|   | <b>Sensibilidad</b><br>Media y rango | <b>Especificidad</b><br>Media y (rango) |
|---|--------------------------------------|---|
| <b>Microcalcificaciones</b> <sup>(10,12,16,24)</sup>                    | <b>52%</b> (26%-73%)                 | <b>83%</b> (69%-96%)                    |
| <b>Ausencia de halo</b> <sup>(15,17,24,28)</sup>                        | <b>66%</b> (46%-100%)                | <b>54%</b> (30%-72%)                    |
| <b>Márgenes irregulares</b> <sup>(13,16,17,28)</sup>                    | <b>55%</b> (17%-77%)                 | <b>79%</b> (63%-85%)                    |
| <b>Hipoecogenicidad</b> <sup>(10-17,24,28)</sup>                        | <b>81%</b> (49%-90%)                 | <b>53%</b> (36%-66%)                    |
| <b>Incremento del flujo intranodular</b><br><sup>(12,14,17,24,28)</sup> | <b>67%</b> (57%-74%)                 | <b>81%</b> (49%-89%)                    |

**Cuadro 2. Sensibilidad y especificidad de las características ultrasonográficas para la detección de cáncer de tiroides.**

Sobre estas bases, uno de los trabajos que investigó la correlación entre los hallazgos ultrasonográficos y el diagnostico final histopatológico de nódulos tiroideos fue el realizado por el grupo de E. Papini (17). En este estudio se

confirmó la utilidad del ultrasonido al permitir identificar características ecográficas intrínsecas del nódulo que se originaba de una neoplasia maligna tiroidea. A través de un análisis de regresión se precisó que los bordes irregulares tenían una sensibilidad del 85%, las microcalcificaciones del 95%, flujo Intranodular del 80.8%. Con ello se sugirió la importancia de realizar biopsias por aspiración en los nódulos entre 8 a 15 mm de diámetro que las tuvieran. Por otra parte, se propuso el seguimiento de aquellos nódulos que presenten las características de hipoecogenicidad y un solo criterio de los antes mencionados.

En el estudio realizado por el grupo de T. Rago (24), también estableció la utilidad del ultrasonido convencional y del ultrasonido doppler en la evaluación de nódulos tiroideos fríos. Este trabajo permitió evidenciar que la ausencia de halo junto con la presencia microcalcificaciones en el nódulo tenía una buena especificidad del 93.2% pero baja sensibilidad del 26.6%. Por su parte, la presencia de flujo intranodular asociado a la ausencia de halo tuvo una especificidad del 89% y una mayor sensibilidad (50%).

La combinación de características ecográficas de mayor especificidad fue la de microcalcificaciones, ausencia de halo y flujo intranodular con lo que la especificidad fue del de 97.2% ( $p < 0.01$ ).

Otro estudio donde se evaluó la utilidad del ultrasonido en los nódulos tiroideos lo realizó el grupo de S. Takashima. En este trabajo se encontró que las microcalcificaciones tuvieron una alta sensibilidad del 93% y un VPP 70%, como signo ultrasonográfico de malignidad, aunque su sensibilidad fue pobre 36% (8).

Los nódulos tiroideos que se identifican incidentalmente representan un problema diagnóstico particular para determinar su naturaleza benigna o maligna. Se ha establecido que en aquellos nódulos particularmente pequeños, de alrededor de 5 mm, será conveniente biopsiarlos si presentan las características ultrasonográficas sugerentes de una lesión maligna. De no ser así se sugiere su seguimiento prospectivo (28).

Las características ecográficas sugerentes de malignidad tomadas en forma aislada no permiten identificar adecuadamente los nódulos tiroideos de naturaleza maligna. Sin embargo, cuando las características ultrasonográficas se toman en conjunto se logra una mayor precisión diagnóstica. Los hallazgos ultrasonográficos de mayor utilidad conjunta para el diagnóstico de un cáncer tiroideo son: las microcalcificaciones, los bordes o márgenes irregulares o con invasión y el flujo con patrón tipo 2 o intranodular (29-31).

En nuestro estudio de 147 casos que contaban con ultrasonido-doppler antes del tratamiento quirúrgico, se identificaron 93 casos que correspondieron a cáncer diferenciado de tiroides de tipo papilar y folicular.

De estos, las características ultrasonográficas que tuvieron mayor utilidad para su identificación fueron:

- \* La hipoecogenicidad que se observó en el 72% ( $p < 0.05$ )
- \* Las microcalcificaciones que se observaron en el 77% ( $p < 0.001$ )
- \* Los bordes irregulares e invasión que se observaron en 93% ( $p < 0.001$ )

El análisis de regresión logística permitió precisar como factores de riesgo independiente altamente significativos, para la identificación de una neoplasia diferenciada de tiroides tanto a las microcalcificaciones, con una razón de momios (OR) de 13.24 ( $p < 0.0001$ ), como a los bordes irregulares y la invasión a tejidos circunvecinos, con una razón de momios de 3.71 ( $p < 0.007$ ). En consecuencia estas características ultrasonográficas son altamente sugerentes de malignidad.

Por otra parte, al considerar la asociación de hipoecogenicidad con los dos factores de riesgo independientes mencionados, se evidenció que la coexistencia de hipoecogenicidad con microcalcificaciones representaban factores de riesgo asociados altamente significativos, con una razón de momios de 12.69 ( $p < 0.0001$ ), al igual que la coexistencia de hipoecogenicidad con bordes irregulares e invasión, con una razón de momios de 3.056 ( $p < 0.002$ ).

En conclusión, los hallazgos ultrasonográficos del nódulo tiroideo que son altamente predictivos para la presencia de una neoplasia maligna diferenciada

de tiroides, en la población evaluada en el INCMNSZ, deben estar presentes simultáneamente para lograr una mayor exactitud diagnóstica.

A diferencia de otros estudios que investigaron las mismas características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos, en busca de predictores sugerentes de malignidad, en este estudio el flujo intranodular no tuvo un valor predictivo significativo. Posiblemente esto se debió al hecho de que el ultrasonido es un método diagnóstico operador-dependiente y en consecuencia si la evaluación del nódulo no se realiza bajo un mismo protocolo de estudio existe el riesgo de una mayor variabilidad en los resultados.

## **Conclusiones**

Los hallazgos ultrasonográficos de los nódulos tiroideos, identificados en este estudio, que se asociaron significativamente con la presencia de una neoplasia diferenciada de tiroides, fueron: la hipoecogenicidad, las microcalcificaciones, los bordes irregulares e invasión a tejidos circunvecinos, la hipoecogenicidad asociada tanto a microcalcificaciones como a bordes irregulares y a invasión.

La presencia de microcalcificaciones o de bordes irregulares e invasión circunvecina, son datos muy sugerentes de malignidad, que debe favorecer la búsqueda de otras características ecográficas sugerentes también de malignidad, en la evaluación de todo nódulo tiroideo.

La presencia de bordes irregulares e invasión o de microcalcificaciones, ambas asociadas a la presencia de hipoecogenicidad en el nódulo tiroideo, son factores de riesgo significativo que coexisten de una neoplasia diferenciada de tiroides.

Por su utilidad predictiva, todas estas características ultrasonográficas del nódulo tiroideo son de gran valor para identificar aquellos que requieren de la realización de una biopsia por aspiración, al igual que en los nódulos donde éste último estudio ha dado como resultado una lesión sospechosa o indeterminada o bien cuando el estudio citológico ha resultado con una muestra insuficiente en forma repetida.

## **ANEXO.**

### **Definiciones operacionales de las variables**

En la hoja de recolección de datos de Ultrasonido de Tiroides se definieron las siguientes variables:

1. Las microcalcificaciones se definieron como partículas puntiformes entre 10 – 100 micras con halo hipoecoico, blanquecinas y laminares dentro del nódulo.
2. Se definió como invasión, la infiltración directa del nódulo al tejido tiroideo adyacente o circunvecino.
3. Evaluación de los ganglios: por cada ganglio linfático detectado sospechoso se midieron los diámetros (largo por ancho), se evaluó su forma redonda, si había pérdida del hilio graso, hipoecogenicidad, apariencia quística, microcalcificaciones y la distribución de la vascularidad periférica en lugar de central.
4. Se definió como bordes irregulares cuando mas del 25% de estos no están claramente demarcados. Los bordes se clasificaron como irregulares, lisos o regulares o con invasión al tejido adyacente.
5. Se evaluaron tres tipos de flujo: periférico, intranodular (hipervascularidad interna que se definió como el flujo en la parte central del nódulo que es mayor al del parénquima tiroideo vecino) y mixto cuando existían ambos.
6. Se evaluó la ecogenicidad de los nódulos según su apariencia ecográfica en hiperecoico, hipoecoico o isoecoico. La ecogenicidad debe ser mayor, menor o igual a la de los músculos del cuello. Los nódulos mixtos se identificaron por contener zonas anecoicas de mayor o menor tamaño en asociación con zonas cuya ecogenicidad se describió anteriormente.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE ULTRASONIDO DE TIROIDES

1. **Identificación:** N°. expediente  
Nombre \_\_\_\_\_  
Edad años \_\_\_\_\_ Género: H M.
2. Numero de nódulos: único \_\_\_\_\_ múltiples \_\_\_\_\_
3. Tamaño del o los nódulos: \_\_\_\_\_
4. Hallazgos ultrasonográficos del nódulo:
- Ecogenicidad:**
- |                |    |    |
|----------------|----|----|
| a) Hipoecoico  | SI | NO |
| b) Isoecoico   | SI | NO |
| c) Hiperecoico | SI | NO |
| d) Mixto       | SI | NO |
| e) Quístico    | SI | NO |
- Microcalcificaciones:** SI NO
- Bordes:**
- |                 |    |    |
|-----------------|----|----|
| f) Irregulares  | SI | NO |
| g) Invasión     | SI | NO |
| h) Liso-regular | SI | NO |
- Vascularidad:**
- |                 |    |    |
|-----------------|----|----|
| i) Periférica   | SI | NO |
| j) Intranodular | SI | NO |
5. **Resultado histopatológico:** \_\_\_\_\_
6. **Hallazgos ultrasonográficos de los ganglios linfáticos:**
- |   |    |                  |
|---|----|------------------|
| • Relación de eje anteroposterior/transverso $\geq 1$ | SI | NO               |
| • Hilio graso   | SI | NO               |
| • Aumento de ecogenicidad interna                     | SI | NO               |
| • Microcalcificaciones                                | SI | NO               |
| • Lesiones quísticas internas                         | SI | NO               |
| • Compresión vascular                                 | SI | NO               |
| • Vascularidad central _____                          |    | periférica _____ |
7. **Resultado histopatológico:** \_\_\_\_\_

Observaciones \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## REFERENCIAS

1. **Hegedüs L.** The thyroid nodule. *N Eng J Med* 2004;351:1764-71.
2. **Singer PA, Cooper DS, Daniels GH et al.** Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72.
3. **Gerry H, Gharib S, Hossein A.** Thyroid incidentalomas management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals Int Med* 1997;126:226-31.
4. **Tan GH, Gharib H, Reading CC.** Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995;155:2418-23.
5. **Gharib H, Papini E.** Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:707-35.
6. **López LH, Canto JA, Herrera MF et al.** Efficacy of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience of a Mexican institution. *World J Surg* 1997;21:408-11.
7. **Cooper D, Doherty G, Haugen B et al.** Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
8. **Takashima S, Fukuda H, Nomura N et al.** Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995;23:179-84.
9. **Mazzaferrri EL.** Management of a solitary thyroid nodule. *N Eng J Med* 1993;328:553-9.
10. **Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G et al.** Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-8.
11. **Kovacevic O, Skurla MS.** Sonographics diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 2007;35:63-7.

12. **Cappelli C, Pirola I, Cumetti D et al.** Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:689-93.
13. **Leenhardt L, Hejblum G, Franc B et al.** Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Met* 1999;84:24-8.
14. **Cerbone G, Spiezza S, Colao A et al.** Power Doppler improves the diagnosis accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Horm Res* 1999; 2:19-24.
15. **Brkljadic B, Cuk V, Tomic-Brzac N et al.** Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1994;422:71-6.
16. **Ross DM.** Diagnosis approach to and treatment of thyroid nodules. En Rose BD, editor. Wellesley (MA). UptoDate 2005.
17. **Papini E, Guglielmi R, Bianchi A et al.** Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
18. **Hoang FK, Lee WK, Lee M et al.** Ultrasound features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27:847-65.
19. **Leboulleux S, Girard E, Rose M et al.** Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 3590-4.
20. **Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR et al.** High resolution real-time sonography of the thyroid. *Radiology* 1982;145:431-5.
21. **Bitterman A, Uri O, Levanon A et al.** Thyroid carcinoma presenting as a hot nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134: 888-9.
22. **De Rosa G, Testa A, Maurizi M et al.** Thyroid carcinoma mimicking a toxic adenoma. *Eur J Nucl Med* 1990;17:179-84.
23. **Shah JP, Loree TR, Dharker D et al.** Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658-61.

24. **Rago T, Vitti P, Chiovato L et al.** Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138:41-6.
25. **Kessler A, Rappaport Y, Blan A et al.** Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003;31:21-5.
26. **Hatabu H, Kasagi K, Yamamoto K et al.** Cystic papillary carcinoma of the thyroid gland: a new sonographic sign. *Clin Radiol* 1991;43:121-4.
27. **Mandel SJ.** Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 2004;10:246-52.
28. **Papini E.** The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2003;26:3-4.
29. **Cappelli C, Castellano M, Pirula F et al.** The predictive value of ultrasound findings in the Management of thyroid nodules. *Q J Med* 2007; 100:29-35.
30. **Reading CC, Charboneau JW, Hay ID et al.** Sonography of thyroid nodules: a classic pattern diagnostic approach. *Ultrasound Q* 2005;21: 157-65.
31. **Chan BK, Desser TS, Mcdougall IR et al.** Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-90.